

**TUBERKULOOSILLE ALTISTUNEET JA TUBERKULOOSIIN SAIRASTUNEET
LAPSET PIRKANMAAN SAIRAANHOITOPIIRISSÄ VUOSINA 2006-2011**

Heidi Frösén

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen Yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Helmikuu 2014

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Lastentaudit

FRÖSÉN HEIDI: TUBERKULOOSILLE ALTISTUNEET JA TUBERKULOOSIIN SAIRASTUNEET LAPSET
PIRKANMAAN SAIRAANHOITOPIIRISSÄ VUOSINA 2006-2011

Kirjallinen työ, 34 s.

Ohjaaja: dosentti Merja Helminen

Helmikuu 2014

Avainsanat: atyyppinen mykobakteeri, BCG-rokote, IGRA, kalmetointi, LTBI, Mantoux

Tuberkuloosin ilmaantuvuus Suomessa on vuosikymmenien myötä laskenut. Vuosittain diagnosoidaan noin 300 uutta tapausta. Lasten tuberkuloosi on sitäkin harvinaisempi. Vuonna 2006 Suomessa siirryttiin muiden Pohjoismaiden esimerkin mukaan riskiryhmien kalmetointiin.

Tämän retrospektiivisen tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää tuberkuloosille altistuneet lapset ja tuberkuloosin ilmaantuvuutta Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella. Lisäksi tutkimme lasten tuberkuloosin diagnostiikassa käytettyjä testejä, Mantoux'ta ja Igraa. Selvitimme myös atyyppisten mykobakteerien aiheuttamiin infektioihin sairastuneet lapset. Tuberkuloosialtistumiseen tai -tautiin liittyvät tiedot kerättiin potilaskertomuksista. Tuloksien analysointiin käytettiin SPSS-ohjelmaa.

Vuosina 2006-2011 tuberkuloosille altistui 176 lasta, joista 154 altistui värjäyspositiiviselle ja 22 värjäysnegatiiviselle taudille. Lapsista 63,6 % oli kalmetoitu ja 13,6 % oli kotoisin korkean tuberkuloosiriskin maasta. 12 värjäyspositiiviselle tuberkuloosille altistunutta lasta sairastui latenttiin tuberkuloosi-infektioon. Aktiivinen tuberkuloosi todettiin 5 lapsella. Atyyppisen mykobakteerin aiheuttamaan infektioon sairastui 7 lasta.

Lasten tuberkuloosin, sekä aktiivin että latentin taudin, ilmaantuvuus on edelleen laskenut. Altistumisen vuoksi tutkimuksiin tulee kuitenkin aiempaa enemmän lapsia. Korkean tuberkuloosiriskin maasta kotoisin olevien lasten osuus on kasvanut aiemmasta. Myös atyyppiset mykobakteeri-infektiot vaikuttavat yleistyneen.

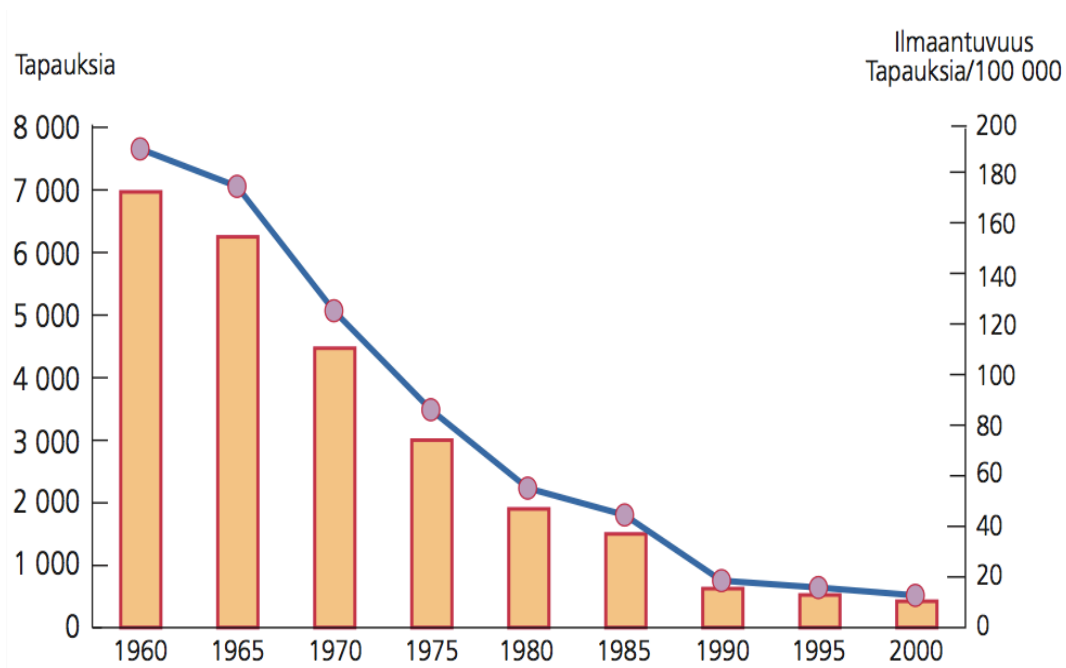
SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
1.1 TUBERKULOOSIN EPIDEMIOLOGIA.....	1
1.2 AIHEUTTAJA JA PATOGENEESI.....	3
1.3 OIREET JA DIAGNOSTIIKKA.....	6
1.4 TUBERKULOOSIN LÄÄKEHOITO.....	9
1.5 ENNALTAEHKÄISY.....	11
1.5.1 BCG-ROKOTUS.....	11
1.5.2 KONTAKTISELVITYS.....	12
1.6 ATYYPPISET MYKOBAKTEERIT.....	13
 2 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	14
 3 TULOKSET.....	15
3.1 TUBERKULOOSITAPAUKSET.....	21
3.2 ATYYPPISTEN MYKOBAKTEERIEN AIHEUTTAMAT INFEKTIOT.....	24
 4 POHDINTA.....	25
 5 LÄHTEET.....	30

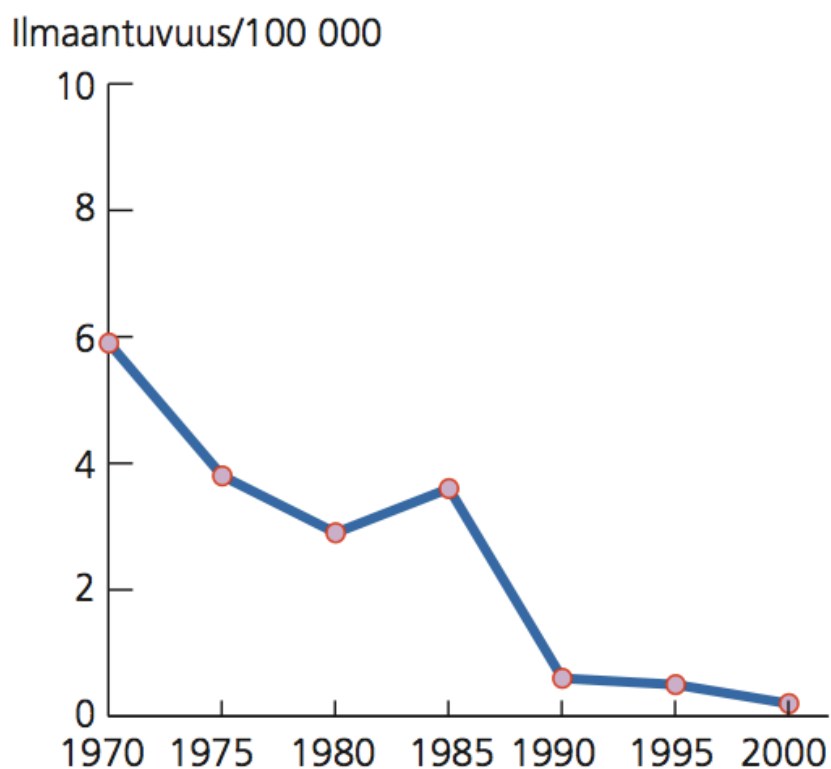
1 JOHDANTO

1.1 TUBERKULOOSIN EPIDEMIOLOGIA

Ennen tehokasta lääkehoitoa tuberkuloosi oli pelätty ja tappava tauti. 1900-luvun alussa tuberkuloosiin sairastuneille rakennettiin omia sairaaloita, joiden keskeisiä hoitomenetelmiä olivat lepo, hyvä ravitsemus ja kirurgisina toimenpiteinä ilmarintahoido ja rintakehän muovausleikkaus (Kinnula ym. 2005). Tuberkuloosin prevalenssi Suomessa oli 1920-luvulla 1 %, ja jopa puolet tautiin sairastuneista kuoli (Koulu ym. 2012). Vielä talvisodan syttyessä vuonna 1939 tuberkuloosiin kuoli yksi suomalainen tunnissa (Ruuskanen ym. 2007). Sodan jälkeen tapahtui hoidollinen edistysaskel, kun v. 1944 streptomysiini löydettiin, ja pari vuotta myöhemmin keksittiin para-aminosalisyylihappo (Kinnula ym. 2005). Vastasyntyneitten BCG- rokotukset aloitettiin Suomessa v. 1941. Suomen tuberkuloositilanne oli kuitenkin parantunut jo vuosikymmenien ajan ennen kuin tehokas lääkitys tai BCG-rokotus otettiin käyttöön. Merkittävin tuberkuloositilannetta parantava tekijä oli yleinen väestön elinolojen ja terveydentilan parantuminen. Suomen tuberkuloositilanteen muutos on ollut 1900-luvun loppupuoliskolla Euroopan nopeimpia (Kuvat 1 ja 2), ja nyt olemme jo lähes samassa tilanteessa kuin muut Pohjoismaat (Brantsaeter ym. 2009).



KUVA 1 Tuberkuloosiin sairastuneet Suomessa vuosina 1960-2000. Tapausmäärä (käyrä) ja ilmaantuvuus (pylväät) (Tala-Heikkilä 2003)



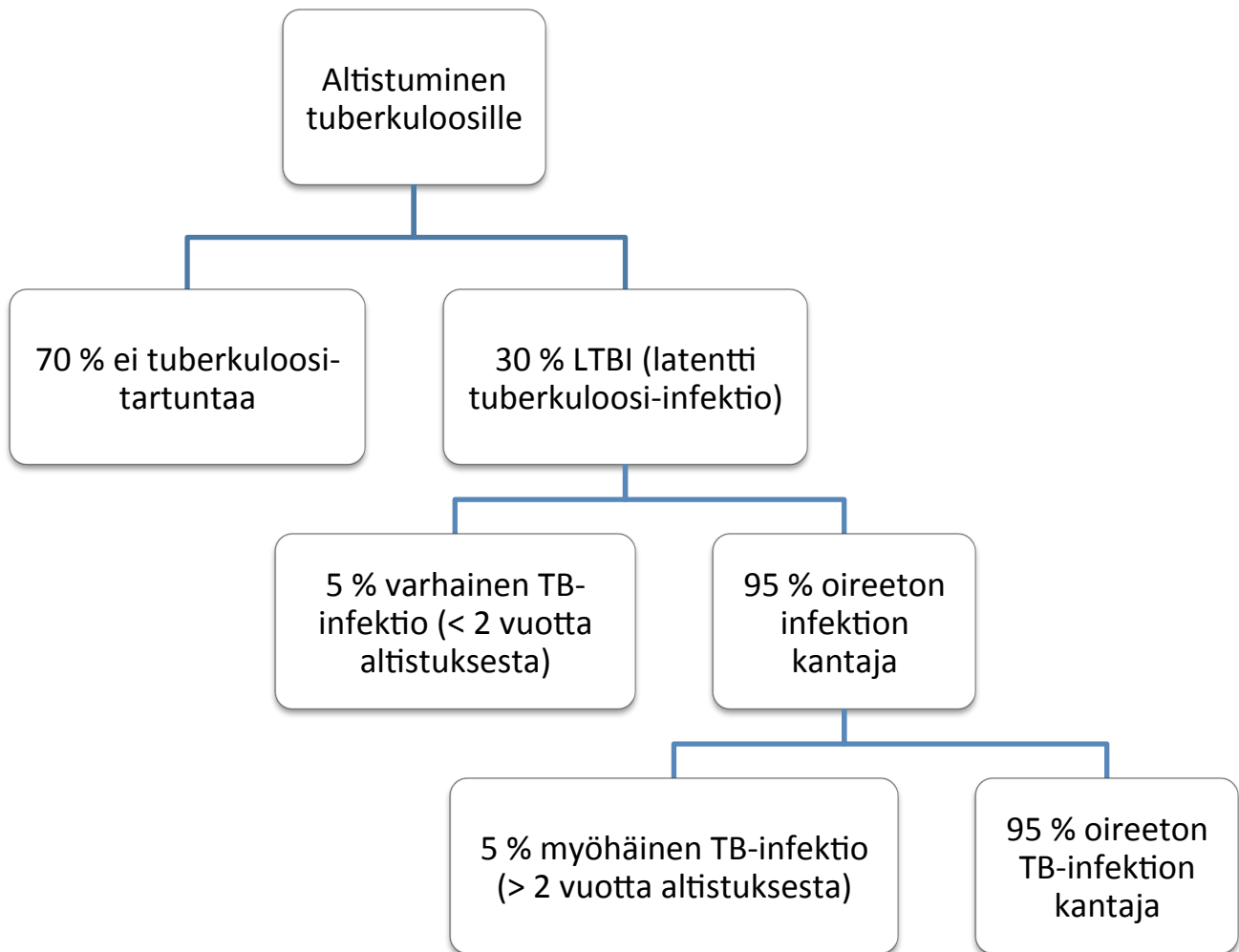
KUVA 2 : 0-14-vuotiaiden lasten sairastuminen tuberkuloosiin Suomessa vuosina 1970-2000: tapausmäärää 100 000 vastaavanikäistä kohti (Tala-Heikkilä 2003)

Vuonna 2012 maailmassa diagnosoitiin arviolta 8,6 miljoonaa uutta tuberkuloositapausta ja 1,4 miljoonaa tuberkuloosin aiheuttamaa kuolemaa. Arviolta jopa kolmanneksella maapallon väestöstä on latentti tuberkuloosi-infektio. Yli 90 % tuberkuloosi-infektion saaneista ihmisistä asuu kehitysmaissa, joissa tuberkuloosi on toiseksi yleisin kuolemaan johtava tartuntatauti heti HIV-infektion jälkeen. Kuitenkin parin viimeisen vuosikymmenen aikana sekä uudet tuberkuloositapaukset että –kuolemat ovat vähentyneet; maailmanlaajuisesti kuolleisuus tuberkuloosiin on v. 2012 laskenut 45 % verrattuna vuoden 1990 kuolleisuuteen, mutta taudin ilmaantuvuus on muutaman viime vuoden aikana laskenut hitaasti eli noin 2 %/v. (World Health Organization 2012). Laskun arvellaan johtuvan tuberkuloosin tehostuneesta diagnostiikasta, tuberkuloositorjuntatyön lisääntyneestä rahoituksesta sekä HIV-infektion lääkehoidon tehostumisesta.. V. 2012 tuberkuloositapauksia alle 15-vuotiailla lapsilla oli arviolta 530 000.

Suomen tuberkuloositilanne on erinomainen(World Health Organization 2012). Vuonna 2011 tuberkuloosin ilmaantuvuus Suomessa oli 7,5/100 000 eli 312 uutta tapausta vuodessa. Uusista keuhkotuberkuloositapauksista 82 (36 %) oli värjäyspositiivisia ja 121 (54 %) värjäysnegatiivisia. Värjäystulos oli epäselvä 22 potilaalla. Keuhkojen ulkopuolinen tuberkuloosi diagnosoitiin 87 potilaalla. Vaikka eniten uusia tuberkuloosi- infektioita löytyy Afrikasta ja Aasiasta, on Suomessakin herännyt huoli etenkin multiresistenttien kantojen yleistymisestä. Naapurimaamme Venäjän uusista tuberkuloositapauksista jopa joka viides (eli 140 000 tapausta/vuosi) on moniresistentin eli MDR-tuberkuloosikannan aiheuttama. Myös Virossa noin 20 % uusista tuberkuloositapauksista on MDR-kannan aiheuttamia (World Health Organization 2012). Suomessa on myös pidetty mahdollisena tuberkuloosiepidemioiden yleistymistä, sillä itse taudin harvinaistuesssa terveydenhuoltohenkilöstö ei välttämättä osaa epäillä tuberkuloosia (Valve ym. 2011). Myös lisääntyneen maahanmuuton on uskottu hidastavan tuberkuloosin vähentymistä Suomessa. Tuberkuloosin ilmaantuvuus Euroopan ulkopuolelta muuttavilla ihmisillä voi olla 5-30 kertaa suurempi kantaväestöön verrattuna.

1.2 AIHEUTTAJA JA PATOGENEESI

Tuberkuloosin aiheuttaja, *Mycobacterium tuberculosis*, on grampositiivinen, haponkestävä sauvabakteeri. Bakteerin vahamainen soluseinä koostuu mykolihaposta ja tämän ansiosta mykobakteerit ovat haponkestäviä. Mykobakteerit ovat hitaasti lisääntyviä ja niiden puoliintumisaika on lähes 12 tuntia (Kinnula ym. 2005). Keuhkotuberkuloosi tarttuu pisaratartuntana ihmisestä toiseen yleensä vain, jos yskösvärjäys on positiivinen tai jos keuhkoissa on laajat infektiomuutokset (Kinnula ym. 2005). Tuberkuloosin taudinkulussa voidaan erottaa kolme vaihetta: altistuminen, infektio ja tuberkuloositauti (Khan ja Starke 1995). Altistumisen voimakkuutta eli infektion saamisen riskiä kasvattavat altistusaika, kontaktin läheisyys ja kontaktin yskökseen erittämien basillien määrä. Tarttuvalle keuhkotuberkuloosille altistuneista n. 30 % saa tartunnan. Vain noin 10 % tuberkuloosi-infektion saaneista sairastuu tautiin, ja suuri osa heistäkin vasta vuosikymmenien kuluttua. Jopa 90 % aikuisena infektoituneista kantaa latenttia tuberkuloosia elimistössään koko elämänsä ajan milloinkaan tautiin sairastumatta (Kaavio 1)(Kinnula ym. 2005) Lapsilla tilanne on kuitenkin toinen; alle 2-vuotiaista lapsista jopa 30 % altistuneista sairastuu oireiseen keuhkotuberkuloosiin, ja lisäksi 2-10 % sairastuu miliaarituberkuloosiin tai tuberkuloosimeningiittiin (Marais 2011).



Kaavio 1 Altistuminen, infektio ja tauti (Kinnula ym. 2005).

Keuhkorakkuloihin päätyneet tuberkuloosibakteerit fagositoidaan makrofagien toimesta. T-lymfosyyttien erittämän IFN- γ :n stimuloimana makrofagit muodostavat epiteloidin histiosyytin, eräänlaisen monitumaisen jättisolun, jonka sisälle tuberkuloosibakteerit jäävät vangiksi. Immuunireaktio johtaa lopulta kaseaatioon ja kavitaatioon eli kudostuhoon (Robbins ym. cop. 2010). Infektion saaneet henkilöt kehittävät ns. primaarikompleksin. Primaarikompleksi käsittää keuhkorakkuloissa sijaitsevan alkeispesäkkeen sekä keuhkoportin infektoituneen imusolmukkeen. Tämä vaihe on useimmiten täysin oireeton. Suurin osa (95 %) primaarikompleksin saaneista ei kehitä oireita aiheuttavaa tuberkuloosia, vaan primaarikompleksissa tai ekstrapulmonaalisesti

sijaitseva organismi menee horrostilaan (latentti tuberkuloosi-infektio, LTBI). Pienellä osalla tartunnan saaneista henkilöistä (5 %) primaarikompleksi puhkeaa ja aktivoituu alle kahden vuoden kuluessa altistuksesta. Tällöin kehittyy oireinen, varhainen primaarituberkuloosi (progressiivinen primaarinen tuberkuloosi). Latentiksi jäänyt pesäke voi puhjeta myöhemmin, usein vasta vanhuusiässä immuunipuolustuksen heikkenemisen myötä. Tällöin tautia kutsutaan sekundaariseksi tuberkuloosiksi. Puhjennut pesäke vapauttaa tuberkuloosibakteereja ysköksen, jolloin potilas on todennäköisesti tartuttava. Pesäkkeen puhjetessa patogeeniä voi päästä myös verenkiertoon tai imunestekiertoon. Näitä reittejä pitkin tuberkuloosi voi levitä laajalti keuhkoihin (miliaarituberkuloosi) tai elimistöön (disseminoitunut tuberkuloosi). (Robbins ym. cop. 2010) Keuhkoinfektion lisäksi *M. tuberculosis*-infektion fokus voi olla lähes missä tahansa, kuten pleurassa, imusolmukkeessa, keskushermostossa, luussa, munuaisissa tai maksassa.

1.3 OIREET JA DIAGNOSTIIKKA

Latenttia tuberkuloosi-infektiota (LTBI) sairastava potilas on kliinisesti oireeton. Keuhkokuvasa ei näy tuberkuloosille tyypillisiä muutoksia, ja laboratoriotulokset (PVK, CRP, La) ovat normaalit. Tuberkuloosille spesifit testit (Mantoux ja IGRA) jotka mittaavat elimistön immunologista reaktiota patogeenille, ovat useimmiten positiiviset ainoana merkinä infektiosta.

Keuhkotuberkuloosin tyypillisiä kliinisiä oireita ovat aluksi kuiva, myöhemmin limainen yskä, yskökset, rintakivut ja hengenahdistus. Lisäksi aktiivisen taudin kuvaan kuuluu myös yleisoireita, kuten painon lasku, väsymys, kuumeilu, yöhikoilu ja ruokahalun väheneminen (Kinnula ym. 2005). Tuberkuloosin oireet ovat melko epäspesifisiä ja taudin harvinaistuessa voi käydä niin, että tuberkuloosia ei yksinkertaisesti osata epäillä ja diagnoosi viivästyy (Valve ym. 2011). Keuhkojen röntgenkuvassa on löydöksiä, jotka voivat herättää epäilyn tuberkuloosista. Muutokset sijoittuvat usein ylälohkojen takasegmentteihin ja alalohkojen yläosiin (Liippo 2010). Tuberkuloosin aiheuttamat muutokset keuhkokuvasa voivat olla joko epätarkkoja, keuhkokuumeen kaltaisia tai tarkkarajaisia, juosteisia infiltraatteja. Yksittäinen pyöreä infiltraatti voi merkitä tuberkuloosia. Spesifimpi tuberkuloosiin viittaava löydös thoraxkuvassa on kaverni eli ontelo, joka usein

merkitsee tarttuvaa tautia. Koska tuberkuloosin aiheuttamat keuhkomuutokset eivät ole taudille spesifejä, tulee diagnoosi aina varmistaa värjäyksellä tai viljelyllä. Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja, joiden kliininen kuva ja kuvantamislöydökset voivat muistuttaa keuhkotuberkuloosia, ovat keuhkokuume ja keuhkosityöpä sekä alveoliitit, sarkoidoosi tai aspergillooma (Kinnula ym. 2005).

Keuhkotuberkuloosin diagnoosi on varma, jos potilaan ysköksestä on osoitettavissa mykobakteeri värjäyksellä, viljelyllä tai nukleiinihappo-osoituksella. Yskösnäyte tulee kerätä kolmena peräkkäisenä päivänä, koska bakteerieritys ysköseen on ajoittaista. Ysköksen mykobakteerivärjäys on nopea osoitusmenetelmä. Testi on kuitenkin epäherkkä, sillä yskösnäytteessä tulee olla 10 000-100 000 bakteeria/ml ennen kuin tulos on positiivinen. (Kinnula ym. 2005). Värjäys ei myöskään ole spesifi tuberkuloosille, sillä atyyppisiä mykobakteereja ei voi erottaa tuberkuloosibakteerista. Värjäystä huomattavasti herkempi, 100-100 bakteeria/ml riittää, menetelmä on bakteeriviljely. Viljely on kuitenkin hidas. Tuberkuloosibakteerien hitaan puoliintumisajan vuoksi viljelyn valmistuminen vie nykyaikaisinkin menetelmin 2-6 viikkoa (Hedman 2010). Bakteeriviljelyn etuna on, että samalla voidaan määrittää bakteerikannan herkkyys antibiooteille. Kliinisessä käytössä olevien nukleiinihappo-osoitukseen perustuvien menetelmien avulla ja geneettisin ”sormenjälkitekniikoin” voidaan nopeuttaa diagnostiikkaa ja tarvittaessa tyypittää *M. tuberculosis*-kannat ja tarkentaa tartuntaketjua (Liippo 2010). Lasten kyky tuottaa ysköksiä on puutteellinen, ja tämän vuoksi lapsipotilailta näytteeksi kerätäänkin yskösten lisäksi tai niiden sijaan mahahuuhtelunäyte (Khan ja Starke 1995). Kuitenkin vain pienellä osalla (20-40 %) keuhkotuberkuloosia sairastavista lapsista todetaan bakteeri ysköksistä tai mahahuuhtelunäytteestä (Bland ym. 2000, Khan ja Starke 1995, Shingadia 2012). Yskös- tai mahaneste-eritteen värjäyksen ollessa negatiivinen päädytään usein ottamaan näyte tuberkuloosiviljelyyn keuhkoputkista bronkoskopian avulla.

Perinteinen tuberkuliinikoe, TST eli tuberculin skin test, mittaa T-lymfosyyttien aktivaatiota, viivästynyttä yliherkkyyttä. Tuberkuliini on tuberkuloosibakteerista valmistettu uute, ja se sisältää useita mykobakteerin antigeeneja. Mikäli testattava henkilö on ollut kontaktissa tuberkuloosibakteeriin ja saanut joko latentin infektion tai itse taudin, elimistön immuunipuolustus tunnistaa antigeenit. Tällöin T-lymfosyytit erittävät sytokiineja houkutelakseen

paikalle makrofageja ja granulosyyttejä, jolloin pistospaikalle muodostuu eryteeman eli punoituksen lisäksi induraatio eli turvotus (Tuuminen ym. 2008, Villiger ym. 2009). Tuberkuliinikoe suoritetaan Mantoux'n menetelmällä; 2 tuberkuliiniyksikköä (TU) injisoidaan intradermaalisesti vasemman käsivarren dorsaalipuolelle. Tulos luetaan 48-72 tunnin kuluttua. Pistoskohdasta mitataan induraation halkaisija, punoitusta ei lasketa mukaan, ja lukema ilmoitetaan millimetreinä. Rokottamattomalla potilaalla yli 5 mm induraatio merkitsee positiivista tulosta. Sen sijaan rokotetun henkilön tulos katsotaan positiiviseksi vasta kun induraatio on yli 15 mm. Vuonna 2012 positiivisen Mantoux'n raja-arvoksi vaihdettiin >15 mm, aikaisemman 10 mm sijaan (Sosiaali- ja terveysministeriö 2013). Vaihdoksen taustalla oli yhdenmukaistaminen kansainvälisiä käytäntöjä vastaavaksi. Nykyään vasta yli 15 mm reaktio katsotaan kalmetoidulla lapsella positiiviseksi, verrattuna aiempaan 10 mm rajaan. Kalmetoimattomilla lapsilla positiivisen tuloksen raja on edelleen 5 mm. Mantoux- testin tulkinta kuitenkin vaihtelee edelleen maittain ja riippuu kunkin maan tuberkuloositalanteesta. Negatiivinen tulos tuberkuliinitestissä ei välttämättä sulje pois infektiota, jos altistuksesta on kulunut alle 3 kuukautta. Tässä tapauksessa tuberkuliinikoe tulee uusida. Jos uusintamittauksessa induraatio on suurentunut 10 mm tai enemmän ensimmäiseen mittaukseen nähden, puhutaan tuberkuliinikonversiosta (Ruutu ym. 2011). Esimerkiksi induraation suureneminen 2 millimetristä 13 millimetriin merkitsee positiivista tulosta. Mantoux-koetta käytetään lähinnä lasten tuberkuloosi-infektion diagnostiikassa. Testi ei kuitenkaan ole erityisen tarkka tai herkkä. BCG-rokote tai kontakti atyyppiseen mykobakteeriin voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen (Villiger ym. 2009). Toisaalta aktiivi tuberkuloosi ei välttämättä aina anna positiivista tulosta, jos tartunta on tuore tai potilas on immuunipuutteinen (Tuuminen ym. 2008). Mantoux-testiä ei käytetä diagnostiikassa aikuisilla, ellei kyseessä ole HIV-positiivinen henkilö (Rajalahti ym. 2003). Mantoux-testin heikkoudeksi on laskettu myös sen tekninen monimutkaisuus; tulos riippuu myös pistoskohdasta ja – syvyydestä (Ruutu ym. 2011).

Uusien immunologisten menetelmien (B-TbIFN γ eli IGRA sekä Elispot), jotka perustuvat tuberkuloosiantigeenilla stimuloitujen T-lymfosyyttien kykyyn tuottaa gammainterferonia, toivotaan tuovan varmuutta tuberkuloosin diagnostiikkaan. Nämä eivät kuitenkaan tule korvaamaan mikrobiologisia osoituksia aktiivin tuberkuloosin diagnostiikassa. Toisin kuin tuberkuliinitestissä, B-TbIFN γ :ssa ja Elispotissa käytettyjä antigeenejä ei esiinny BCG-rokotteessa tai atyyppisissä mykobakteereissa ja testit ovatkin spesifejä tuberkuloosille. B-TbIFN γ -testissä

kokoverinäyte altistetaan antigeeneille, ja gammainterferonituotanto mitataan plasmasta. Elispot:issa eristetään verinäytteestä mononukleaariset valkosolut ja lasketaan antigeenialtistuksen jälkeen gammainterferonia tuottavat solut (Tuuminen ym. 2008). Elispot:in on havaittu olevan jossain määrin parempi B-TbIFN γ –testiin verrattuna kokoveren käyttämisestä seuraavien arvaamattomien tekijöiden vuoksi. Aktiivin tuberkuloosin diagnosoimiseksi Elispot:in herkkyys on 84 % ja tarkkuus 94 %, kun taas B-TbIFN γ :n vastaavat luvut olivat 83 % ja 91 % (Mandalakas ym. 2011).

Latentin tuberkuloosin diagnostiikassa ja hoidossa on vielä kehitettävää. Uusia metodeja on hankala tutkia, sillä tuberkuloosin diagnostiikan kultainen standardi puuttuu. Latentissa tuberkuloosi-infektiossa B-TbIFN γ –testin sensitiivisyys vaihtelee eri tutkimuksissa; esimerkiksi 130 potilaan tutkimuksessa herkkyydeksi saatiin 0,85 (95 % CI 0,77-0,90) (Kobashi ym. 2008) ja 119 potilaan tutkimuksessa 0,88 (95 % CI 0,81-0,93) (Mori ym. 2004). Vuonna 2008 tehdyssä 20 tutkimuksen systemaattisessa katsauksessa (Pai ym. 2008) B-TbIFN γ -testin (QUANTIFERON-TB Gold) herkkyydeksi saatiin 78 %. Samassa katsauksessa testin tarkkuus oli kalmetoiduilla potilailla 96 % ja kalmetoimattomilla 99 %. Ei ole myöskään onnistuttu kehittämään testiä, joka osoittaisi, ketkä latentin infektion saaneista kehittävät aktiivin taudin.

1.4 TUBERKULOOSIN LÄÄKEHOITO

Useimmiten tuberkuloosin lääkehoito johtaa oikein toteutettuna pysyvään paranemiseen. Lääkehoidon onnistumisen kannalta on tärkeää, että hoito on riittävän pitkä eikä lääkityksen tule taukoja. Lisäksi aloittamalla hoito usealla lääkkeellä samanaikaisesti estetään resistenttien kantojen kehittyminen (Koulu ym. 2012). Antibiootin tulee saavuttaa sekä solunsisäiset bakteerit että eri jakautumisvaiheissa olevat bakteerit. Mitä bakterisidisempi antibiootti on, sitä nopeammin bakteerieritys ysköksiin häviää, ja samalla potilas lakkaa olemasta tartuttava. Potilasta hoidetaan sairaalassa ensimmäisten viikkojen aikana kunnes yskösvärjäys on negatiivinen kolmena peräkkäisenä päivänä (Liippo 2010).

Keuhkotuberkuloosin lääkehoito voidaan jakaa kahteen vaiheeseen; kahden kuukauden intensiivinen alku- ja neljän kuukauden jatkohoito (Liippo 2010). Kahden kuukauden ajan käytetään neljää lääketta: isoniatsidi (INH), rifampisiini (RMP), pyratsiiniamidi (PZA), ethambutoli (EMB). Isoniatsidi ja rifampisiini steriloivat parhaiten keuhkokudosta ja lisäksi ne estävät resistenssin kehittymistä. Pyratsiiniamidi taas tehoaa parhaiten hitaimmin jakautuviin bakteereihin (Koulu ym. 2012). Jos taudin aiheuttaja on tai sen epäillään olevan ensisijaisille lääkkeitä herkkydeltään alentunut, lisätään lääkitykseen muita lääkkeitä, kuten amikasiini, streptomysiini tai siprofloksasiini. Myös latentti tuberkuloosi-infektio kannattaa hoitaa etenkin potilailta, joilla riski sairastua tuberkuloosiin on suuri (alle 16-vuotiaat, immuunipuutteiset). Näin vähennetään riskiä sairastua itse tautiin. Latentin infektion hoitona on yleensä isoniatsidi 6-9 kk ajan. Moniresistenttien tuberkuloosikantojen yleistyminen etenkin Venäjällä ja Virossa on tuonut mukanaan uusia haasteita tuberkuloosin hoidolle Suomessakin. Kanta lasketaan moniresistentiksi, kun se on kehittänyt vastustuskyvyn vähintään kahdelle peruslääkkeelle, yleensä isoniatsidille ja rifampisiinille. Näitä kantoja on löydetty Suomessa vasta muutama vuosittain (Liippo 2010). Koska tuberkuloosi on yleisvaarallinen tartuntatauti, sen hoito on tartuntatautilain mukaan potilaalle maksutonta.

Jopa 10-20 % tuberkuloosiin lääkehoitoa saaneista potilaista saa haittavaikutuksia lääkkeitä (Kinnula ym. 2005). Suurin osa haittavaikutuksista ilmenee hoidon ensimmäisinä viikkoina. Kaikkien kolmen peruslääkkeen (isoniatsidi, rifampisiini, pyratsiiniamidi) yleisin haittavaikutus on maksaentsyymiarvojen nousu, joskus jopa hepatiitti. Mikäli potilas on oireeton, maksa-arvojen tulee yleensä nousta yli viisinkertaisiksi ennen kuin lääkitys keskeytetään. Lisäksi voi ilmetä ihoreaktioita, kuumeilua ja pahoinvointia. Lääkitystä pyritään jatkamaan lievistä haittavaikutuksista huolimatta, sillä ne ovat usein ohimeneviä. Lisäksi tehokkaimmalle yhdistelmälle (INH+RIF+PZA) ei oikeastaan ole vaihtoehtoja. Etambutolin tavallisin (vajaalla 10 % potilaista) haittavaikutus on näköhermon vaurio, joka ilmenee 3-5 kk kuluessa hoidon alkamisesta.

1.5 ENNALTAEHKÄISY

1.5.1 BCG- ROKOTUS

Ranskalaiset bakteriologit, Albert Calmette ja Camille Guérin, kehittivät heikennetystä naudan tuberkuloosibakteerista, *Mycobacterium bovis*, BCG-rokotteen (Bacillus Calmette Guérin) 1900-luvun alussa (Kinnula ym. 2005). Rokotteen tehosta on kiistelty pitkään, ja satunnaistetuissa tutkimuksissa sen teho on vaihdellut välillä 44–80 % (Tala-Heikkilä 2002). Tehokkaimmillaan BCG-rokote on pienten lasten vakavien infektioiden, kuten miliaarituberkuloosin ja tuberkuloottisen aivokalvontulehduksen, preventiossa (Tala-Heikkilä 2002). Rokotukseen liitettyjä haittavaikutuksia ovat rokotuskohdan märkiminen, läheisen imusolmukkeen tulehtuminen sekä harvinaisempina osteiitti tai yleistynyt BCG-infektio (Ruuskanen ym. 2007).

Vastasyntyneiden BCG-rokottaminen, kalmetointi, aloitettiin Suomessa 1940-luvulla. Kouluiässä lapsille annettiin uusintarokotus, jos tuberkuliinitesti oli negatiivinen. Tätä pidettiin merkinä rokotteen tehon hiipumisesta. Koululaisten uusintarokotukset lopetettiin vuonna 1990 (Salo 2006). Kaikkien vastasyntyneiden rokottamisen tarpeellisuutta alettiin pohtia 2000-luvulla sekä tuberkuloosin harvinaistumisen että rokotteiden haittavaikutusten vuoksi. Syyskuussa 2006 Suomessa siirryttiin kaikkien vastasyntyneiden BCG-rokotuksista riskiryhmien rokottamiseen. Lapsen katsotaan kuuluvaksi tuberkuloosin suhteen riskiryhmään, jos 1) samassa taloudessa asuvalla henkilöllä on todettu tuberkuloosi, 2) lapsi itse tai samassa taloudessa asuva henkilö on syntynyt maassa, jossa tuberkuloosia esiintyy merkittävästi (ilmaantuvuus > 50/100 000/vuosi) tai 3) lapsi on vuoden kuluessa muuttamassa yli kuukaudeksi maahan, jossa tuberkuloosia esiintyy merkittävästi (Brantsaeter ym. 2009). Samanaikaisesti rokotusmuutoksen kanssa Suomessa päätettiin vaihtaa rokotuspaikkaa kansainvälisen käytännön mukaiseksi vasemmasta reidestä vasempaan olkavarteeseen (THL 2014).

1.5.2 KONTAKTISELVITYS

Suomen kaltaisissa pienen ilmaantuvuuden maissa yksi tärkeimmistä keinoista hillitä tuberkuloosin leviämistä on kontaktiselvitys. Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos antoi keväällä 2012 uudistetun suosituksen tuberkuloositartuntaan liittyvän kontaktiselvityksen toteuttamisesta. Tapauksesta riippuen etsitään joko mahdollisia sekundaaritapauksia tai itse tartunnan lähde. Alle 5-vuotiaat, rokottamattomat lapset ovat kontaktiselvityksen kiireellisin kohderyhmä, sillä heillä on suurin riski kehittää vakavimpia tautimuotoja. (Ruutu ym. 2011)

Kontaktien selvittely aloitetaan, kun todetaan tartuntavaarallinen tuberkuloosi. Tällöin ysköksen värjäystuloksen on positiivinen. Tartuntavaarallisena voidaan pitää myös värjäysnegatiivista potilasta, jolla todetaan keuhkoissa kaverini. Myös pelkkä vahva kliininen epäily keuhkotuberkuloosista voi käynnistää kontaktiselvittelyt, mikäli altistuneiden joukossa on alle 5-vuotiaita lapsia (Ruutu ym. 2011). Kontaktiselvitys on aloitettava myös, jos epäillään tuoretta tartuntaa: lapsen tuberkuloosi, HIV-positiivisen henkilön tuberkuloosi, tuberkuloosin aiheuttaman meningiitti.

Kontaktiselvityksen tavoitteena on katkaista tartuntaketju löytämällä ja hoitamalla sairastuneet henkilöt. Selvitykseen kuuluu tuberkuloosille altistuneiden henkilöiden luettelointi, jäljittäminen ja tutkiminen sekä tartunnan saaneiden henkilöiden jatkoseuranta ja hoito. Kontaktiselvitys tapahtuu perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon yhteistyönä. Erikoissairaanhoidon yksikkö arvioi kontaktiselvityksen tarpeen (Ruutu ym. 2011). Kuitenkin tartuntatautilain mukaan hoitava lääkäri on vastuussa yleisvaaralliseen tartuntatautiin sairastuneen potilaan ja mahdollisten kontaktien saattamisesta tutkimuksiin ja hoitoon. Värjäyspositiivisen keuhkotuberkuloosipotilaan kontaktit kartoitetaan ajalta, jolloin potilas on oireillut, tai epäselvissä tapauksissa kolmen diagnoosia edeltäneen kuukauden ajalta. Lista kontakteista toimitetaan potilaan ja/tai kontaktien asuinkunnan terveyskeskuksen tartuntataudeista vastaavalle lääkärille (Rajalahti ym. 2003). Kontaktiselvitys tulee aloittaa 3 työpäivän kuluessa. Ensimmäisenä tutkimuksiin tulee kutsua lähikontaktit. Näihin lukeutuvat

samassa taloudessa asuvat, toistuvasti (yli 8 tuntia) samassa huonetilassa oleskelleet sekä samassa autossa tms. muussa ahtaassa oleskelleet. Mikäli tässä ryhmässä löytyy tuoreita tartuntoja, laajennetaan kontaktiselvitys koskemaan myös tilapäiskontakteja (alle 8 tunnin oleskelu samassa tilassa) sekä mahdollisesti myös satunnaiskontakteihin (esimerkiksi samalla työpaikalla käyvät). (Ruutu ym. 2011)

1.6 ATYYPPISET MYKOBAKTEERIT

Ympäristössämme, maaperässä ja vesissä, esiintyy atyyppisiksi kutsuttuja mykobakteereita. Tavallisimpia taudinaiheuttajia ovat *Mycobacterium avium* ja *Mycobacterium intracellulare*. Atyyppiset mykobakteerit aiheuttavat imusolmuke-, iho-, pehmytkudos- ja hengitystieinfektioita. Toisin kuin tuberkuloosi atyyppinen mykobakteeri-infektio ei juurikaan tartu ihmisestä toiseen. Ympäristömykobakteerien taudinaiheuttamiskyky ei ole yhtä vahva kuin *M. tuberculosis*-bakteerilla. Ne pääsevät elimistöön usein haavojen kautta. Patogeneesi tunnetaan huonosti, mutta siinä luultavasti on samoja piirteitä tuberkuloosin kanssa (Hedman 2010).

Lapsilla kaulan imusolmuketulehdus on tyypillinen ympäristömykobakteerin aiheuttama infektio. Diagnoosi tehdään värjäyksen, viljelyn ja nukleiinihappo-osoituksen avulla. Hoitona imusolmuketulehduksessa on tulehtuneen imusolmukkeen poisto. Imusolmuketulehduksessa ei yleensä lääkehoitoa tarvita ja sen hyötykin on kyseenalainen (Katila ym. 2004). Aikuisilla tavallinen ympäristömykobakteerin aiheuttama infektio on ns. uima-allasgranulooma (ihon infektio), jonka aiheuttaa uima-altaasta tai akvaariosta tarttuva *Mycobacterium marinum*. Muiden kuin kaulan imusolmuketulehduksen hoito perustuu aiheuttajan tunnistamiseen ja sen mikrobiherkkyyden määrittämiseen, koska lääkehoito voi olla hyvinkin monimutkainen ja pitkäkestoinen (Katila ym. 2004).

Atyyppisten mykobakteerien aiheuttamien infektioiden ei ole tarkkaa tilastotietoa. Suomessa todetaan vuosittain arviolta noin 400 potilaalla atyyppinen mykobakteeri-infektio (Hedman 2010).

Ruotsissa ayyppisten mykobakteerien aiheuttamat infektiot lisääntyivät yleisen kalmetoinnin lopettamisen jälkeen (Romanus ym. 1995).

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen aineistona käytettiin Tampereen yliopistollisen sairaalan lastentautien klinikalla vuosina 2006-2011 tuberkuloosialtistuksen vuoksi tutkimuksissa olleiden 0-16-vuotiaiden lasten sairaskertomusmerkintöjä. Mukaan otettiin myös tuberkuloosiin tai mykobakteeri-infektioon sairastuneet lapset. Arkistosta pyydettiin haku koskien haluttuja diagnoosikoodeja. Tutkimuksesta jätettiin pois sellaiset lapset, joiden tuberkuloosi-infektion epäily heräsi rutiinitutkimuksissa (esim. maahantulotarkastukset) sekä rokotearviossa. Samoin tutkimuksesta rajattiin pois sellaiset potilaat, joiden hoito oli aloitettu tai sitä jatkettiin jossakin muussa sairaalassa.

Sairaskertomuksista kerättiin tuberkuloosialtistukseen sekä lapsen hoitoon ja seurantaan liittyviä tietoja: ikä, sukupuoli, potilaan alkuperämaa, kontaktilähde, kontaktin tiiviys, viive altistuksesta lähetteen tekemiseen sekä lähetteestä lastenklinalle saapumiseen, Mantoux- ja IGRA-tulokset, muut olennaiset laboratoriotulokset, keuhkokuvalausunto, kalmetointistatus, mahdollisen profylaksialääkityksen sekä seurannan kesto ja kontrollikäyntien lukumäärä.

Rokotetulla lapsella positiiviseksi tulkittiin halkaisijaltaan 10 mm tai suurempi induraatio, rokottamattomalla 5 mm tai suurempi. Jos ensimmäinen tulos oli negatiivinen ja altistuksesta oli kulunut alle 12 viikkoa, uusittiin Mantoux-koe 3 kuukauden kuluttua. Gammainterferoni-kokeessa (B-TbIFN γ , Igra) potilaan kokoverestä tutkittiin M. tuberculosis antigeeneille herkistyneitä T-lymfosyyttejä mittaamalla stimuloituneiden solujen tuottamaa IFN-gammaa EIA-menetelmällä

(QUANTIFERON TB-GLOD). Positiivisen tulokseksi tulkittiin $> 0,35$ IU/ml. Niitä tietoja, jotka sairaskertomuksista eivät selvinneet, kuten tartuttajaksi epäillyn henkilön värjäystulos, tiedusteltiin aikuispuolen infektiolääkäriltä.

Latentti tuberkuloosi (LTBI) määriteltiin kansainvälisten suositusten mukaisesti. LTBI:n saanut lapsi on kliinisesti täysin oireeton (ei oireita, keuhkokuva siisti, laboratoriokokeet normaalit), mutta Mantoux tai Igra on positiivinen.

Sairaskertomusmerkintöjä ja niistä kerättyä aineistoa käsiteltiin luottamuksellisesti. Henkilötietoja ei viety sairaalan ulkopuolelle. Aineiston analysoinnissa käytettiin IBM SPSS Statistics -tilasto-ohjelmaa. Analysointiin käytettiin tilastollisia testejä, tilanteesta riippuen Mann-Whitney-U, χ^2 tai Fisher.

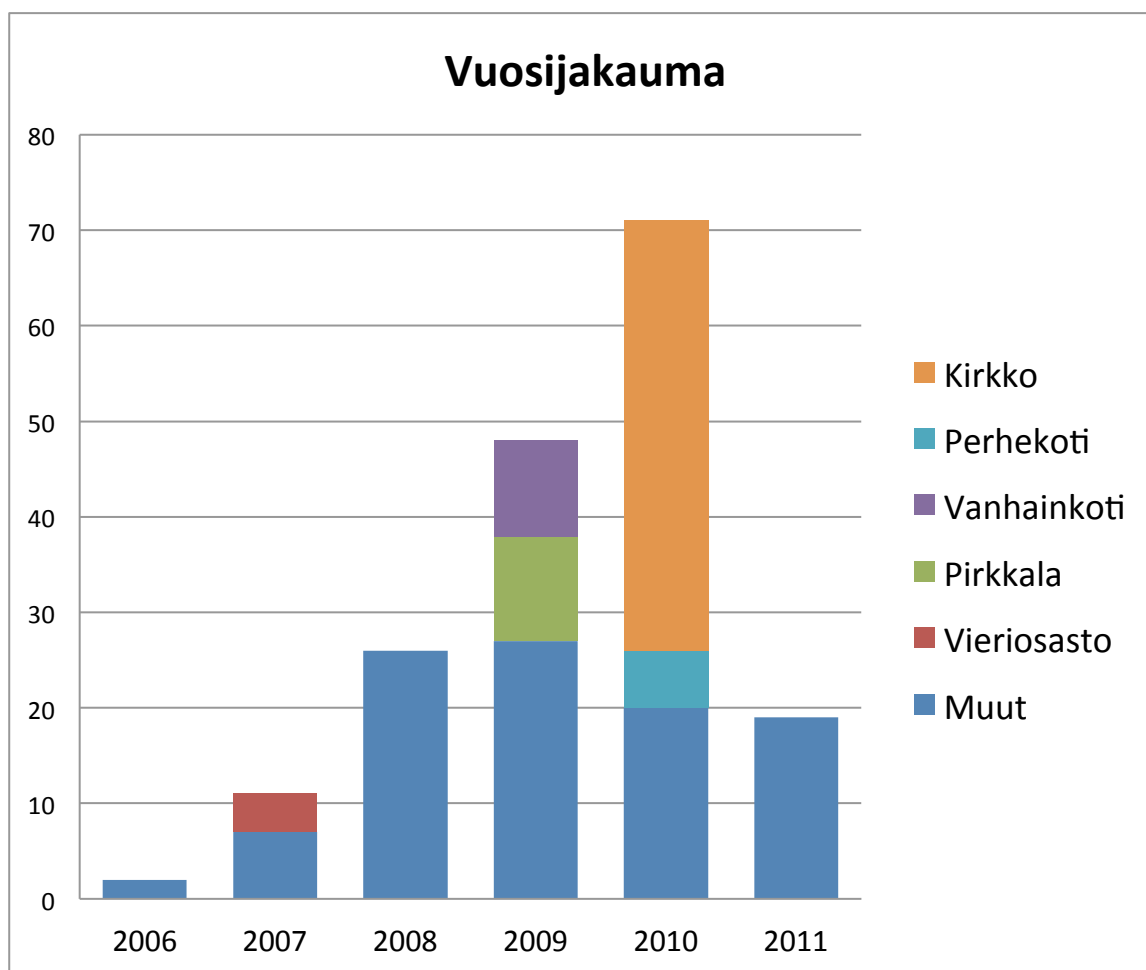
3 TULOKSET

Vuosina 2006- 2011 Tampereen yliopistollisen sairaalan lastenlinikassa tutkittiin 176 keuhkotuberkuloosille altistunutta lasta. Heistä 24 (13,6 %) oli kotoisin korkean tuberkuloosiriskin maasta (Taulukko 1). Kaikista lapsista 63,6 %, ja lapsista, jotka olivat korkean riskin maasta 66,7 %, oli kalmetoitu. Rokotettujen lasten ikä oli $7,1 \pm 3,97$ vuotta ($ka \pm std$) ja rokottamattomien $2,3 \pm 3,01$ vuotta.

Joukkoaltistumisen johdosta tutkittiin 76 lasta (43,1 %). V.2009 oli vanhainkoti ($n=10$), v. 2007 vierihoito-osasto ($n=4$), v. 2010 kirkko ($n=45$), ja v. 2010 pakolaisten perhekotialtistuminen ($n=6$) ja

lisäksi Pirkkalassa tehtiin vv. 2008- 2009 laajat kontaktiselvitykset (n=11) erittäin tartuttavan indeksipotilaan johdosta (kuva 3).

Taulukko 1. Vv. 2006- 2011 tuberkuloosialtistuksen vuoksi tutkimuksiin tulleet lapset ja korkean tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maista kotoisin olevien osuus (%).	
Vuosi	Korkean riskin tausta / kaikki altistuneet
2006	0/2 (0)
2007	1/11 (9,1 %)
2008	0/26 (0 %)
2009	1/47 (2,1 %)
2010	16/71 (22.5 %)
2011	6/19 (31,6 %)



KUVA 3 : Altistuneiden lasten vuosijakauma. Eri väreillä on esitetty epidemioihin liittyvien altistuneiden osuus vuosittain.

Värjäyspositiiviselle tuberkuloosille altistui 154 lasta ja värjäysnegatiiviselle 22 lasta (Taulukko 2). Värjäysnegatiiviselle tuberkuloosille altistuneet lapset olivat nuorempia ($p=0,011$), heidät oli harvemmin kalmetoitettu ($p=0,021$), heidän tuberkuloosikontaktinsa oli useammin perheen sisäinen ($p=0,00$), ja he olivat useammin kotoisin matalan tuberkuloosiriskin alueelta ($p=0,03$).

Läheteviive tutkimuksiin oli pidempi, tosin ei tilastollisesti merkitsevästi, jos kontaktilla oli värjäysnegatiivinen tuberkuloosi. Kolmenkymmenen neljän, 26 värjäyspositiiviselle ja 8 värjäysnegatiiviselle tuberkuloosille altistuneen, potilaan sairaskertomusteksteistä puuttui altistuksen ajankohta ja läheteviiveen arviointi oli mahdotonta. Värjäyspositiiviselle ja värjäysnegatiiviselle tuberkuloosille altistuneita lapsia seurattiin poliklinikalla yhtä pitkään ($p=0,062$) mutta seurantakäyntejä oli enemmän jos kontakti oli värjäysnegatiivinen (taulukko 2).

Taulukko 2. Vv 2006-2011 Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä värjäyspositiiviselle ja -negatiiviselle tuberkuloosille altistuneet lapset.			
Indeksipotilaan tuberkuloosi n=176	Värjäyspositiivinen n=154	Värjäysnegatiivinen n=22	p-arvo
Ikä (v) mean (std), mediaani, vaihteluväli	6,77 (±4,46), 6,125, 0,1-15,9	4,36 (±4,20), 2,8, 0,1-14,2	0,011
Alle 5-vuotiaita n (%)	58 (37,7)	15 (68,2)	0,007
Poikia n (%)	74 (48,1)	9 (40,9)	0,530
Altistuneen tausta n (%)			
Korkea tuberkuloosiriski ¹	17 (11,0)	7 (31,8)	0,03
Matala riski	127 (82,5)	15 (68,2)	
Ei tietoa	10 (6,5)	0 (0)	
BCG-rokotus n (%)			
Kyllä	103 (66,9)	9 (40,9)	0,023
Ei	25 (16,2)	9 (40,9)	
Ei tietoa	26 (16,9)	4 (18,2)	
Indeksipotilas n (%)			
Perheenjäsen	11 (7,1)	12 (54,5)	0,00
Isovanhempi	27 (17,5)	5 (22,7)	
Muu sukulainen tai ystävä	19 (12,3)	4 (18,2)	
Muu	97 (63,0)	1 (4,5)	
Kontakti tartunnanlähteeseen			
Päivittäin	22 (14,3)	8 (36,4)	0,00
Viikoittain	40 (26,0)	1 (4,5)	
Harvemmin	78 (50,6)	3 (13,6)	
Ei tiedossa	14 (9,1)	10 (45,5)	
Latentti tuberkuloosi n (%)	12 (7,8)	0 (0,0)	0,367
Läheteeviive (vk) mean (std), mediaani, vaihteluväli	11,27 (±6,36), 12,00, 0-36	17,38 (±40,50), 4,00, 0-150	0,077

Seuranta-aika (kk) mean (std), mediaani, vaihteluväli	2,48 (±4,11), 0, 0-16	3,16 (±5,54), 3, 0-12	0,053
Seurantakäynnit (no), mean (std), mediaani, vaihteluväli	1,71 (±1,23), 1, 1-7	2,05 (±1,05), 2, 1-5	0,024

¹ Somalia n=10, Vietnam n=8, Bosnia n=1, Kiina n=1, Botswana n=1, Irak n=1, Venäjä n=1, Indonesia n=1

Altistumisen vuoksi tutkituista lapsista yhdellä todettiin tuberkuloositauti (kts.

tuberkuloositapaukset potilas nro 4). Latentin tuberkuloosi-infektion kehitti 12 lasta (6,8 %), jotka kaikki olivat altistuneet värjäyspositiiviselle tuberkuloosille. Lapsista kymmenen oli kalmetoitu (Taulukko 3). Latentin infektion saaneiden lasten keski-ikä oli 6,76 + 4,56 vuotta (ka+std) . Kahdella lapsella latentin infektion diagnoosi perustui Mantoux-konversioon, neljällä lapsella positiiviseen Mantoux-tulokseen ja viidellä positiiviseen Igraan. Positiiviseen Igran perusteella diagnosoiduista lapsista kolmella Igra-tulos oli ensin positiivinen, mutta muuttui toistettaessa negatiiviseksi.

Yhdellä latentin infektion saaneella lapsella sekä Mantoux että Igra olivat positiiviset.

Isoniatsidiprofylaksian sai 38 lasta, joista 31, koska oli altistunut värjäyspositiiviselle tuberkuloosille. Profylaksialääkityksen kesto oli lapsilla joilla todettiin latentti infektiio 22,91±3,62 viikkoa (ka ± std). Jos latenttia infektiota ei todettu, profylaksian kesto oli 1,96±4,93 viikkoa (ka ± std).

Taulukko 3. Vv. 2006-2011 Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä tuberkuloosille altistuneet lapset (n=12), jotka saivat INH- lääkityksen latentin tuberkuloosin johdosta.									
No	SUKU-PUOLI	IKÄ	KOTIMAA	BCG	TARTUNTA-LÄHDE	KONTAKTI-TIIVIYS	TbIFNg IU/ml ²	Man-toux (mm) ²	HOI TO (kk)
1	tyttö	1,2	suomi	kyllä	isoisä	< 1 x/vk	ei tehty	1) neg 2) 10-11	6
2	poika	3,5	kiina	ei tietoa	äiti	päivittäin	5,4	7	6
3	tyttö	15,9	suomi	kyllä	tuttava	1 x vk	2,33	17 mm	6
4	poika	9,6	vietnam	kyllä	muu ¹	< 1 x/vk	1) 0,03	> 10	6

							2) 0,00		
5	tyttö	13,0	vietnam	kyllä	muu ¹	< 1 x/vk	1) 0,00 2) 0,03	>10	6
6	poika	8,1	vietnam	kyllä	muu ¹	< 1 x/vk	1) epäonnistunut ³ 2) 0,00	>10	6
7	poika	7,85	tunte- maton	kyllä	muu ¹	1 x vk	1) 2,20 2) 0,13	1) neg 2) neg	6
8	tyttö	3,2	unkari	kyllä	muu ¹	< 1 x/vk	1) 1,7 2) 0,00 3) 0,05	1) neg 2) neg	6
9	tyttö	5,65	suomi	ei tietoa	muu ¹	< 1 x/vk	1) 3,2 2) 0,00 3) 0,00	1) neg	6
10	tyttö	6,0	suomi	kyllä	tuttava	< 1 x/vk	0,01	11	6
11	tyttö	0,5	albania	kyllä	äiti	päivittäin	1) 0,23 2) epäonnistunut ³ 3) epäonnistunut ³	1) neg 2) 20 x 10	6
12	poika	6,5	suomi	kyllä	isoäiti	< 1 x/vk	1) 0,70 2) 0,00	0	6

¹ Katolisen kirkon epidemia

² Tutkimukset tehty 0 kk ja tarvittaessa 3 kk, 6 kk

³ Igra epäonnistunut korkean taustastimulaation vuoksi.

Mantoux- reaktiolla ei ollut eroa rokotettujen ja rokottamattomien välillä. Rokotettujen lasten ryhmässä (n=112) Mantoux oli negatiivinen (< 10 mm) 105 (93,8 %). ja positiivinen (≥ 10 mm) seitsemällä (6,3 %) lapsella. Vain yhdellä lapsella tulos oli yli 15 mm (17 mm). Mantoux oli

negatiivinen 33 (97.1 %) kalmetoimattomalla lapsella ja kahdella (5,7 %) positiivinen (5-10 mm ja 15 mm).

Korkean tuberkuloosiriskin maista peräisin olleista 24 lapsesta 15 (62,5 %) oli rokotettu, ja kolmella (20 %) heistä Mantoux oli positiivinen. Kahden rokottamattoman lapsen Mantoux oli positiivinen. Seitsemällä lapsella ei ollut tietoa rokotuksesta ja kahdella (29 %) heistä Mantoux oli positiivinen.

Tuberkuloosille altistuneista lapsista 157 (89,2 %) tutkittiin Igra onnistuneesti. Igra määritettiin yhteensä 201 kertaa. Kuudella lapsella tulos oli positiivinen. Igra epäonnistui 19 testikerralla. Kolme kertaa positiivinen kontrolli ei toiminut ja 16 testiä epäonnistui korkean taustastimulaation vuoksi. Viidellä lapsella Igra-määrittystä ei saatu onnistumaan useammallakaan yrityksellä. Lapset, joiden testit epäonnistuivat, olivat keskimääräistä vanhempia ($10,52 \pm 3,35$ vuotta vs. $[6,61 \pm 4,36]$, $p=0,004$). Igran konvertoitumista positiiviseksi ei tapahtunut yhdelläkään lapsella. Sen sijaan positiivisen tulos konvertoitui negatiiviseksi 4 potilaalla (iän ka 5,83 vuotta). Näiden lasten Mantoux-tulos oli negatiivinen. Mantoux- ja Igra-tulokset olivat yhteneviä 146 (90 %) potilaalla, joille oli tehty molemmat tutkimukset (Taulukko 4). Vain yhdellä lapsella sekä Mantoux että Igra olivat positiiviset.

Taulukko 4. Tuberkuloosille altistuneiden lasten Mantoux't ja Igra-tulokset			
	Mantoux positiivinen n	Mantoux negatiivinen	Ei tulkittavissa
IGRA positiivinen n	1	4	1
IGRA negatiivinen	6	145	1
IGRA ei tehty	1	13	0
IGRA epäonnistunut	0	4	0

3.1 TUBERKULOOSITAPAUKSET

Vuosina 2006- 2011 Taysin lastenkllinikalla diagnosoitiin viisi *M. tuberculosis* –tapausta. Vuonna 2007 oli yksi, v. 2009 kolme ja v. 2011 yksi tapaus. Lapsista yksi oli kalmetoitu. Tuberkuloosi-infektion saaneiden lapsien keski-ikä oli 2,72 vuotta (vaihteluväli 0,5-6,75 vuotta). Yksi lapsi oli kotoisin Keniasta, ja muut olivat syntyperältään suomalaisia

1. Potilas

Vajaa 7-vuotias kalmetoimaton, Keniasta lähtöisin oleva poika lähetettiin rokotearvioon alkuvuodesta 2011. Tutkimuksissa sekä Mantoux (16 x 14 mm) että IGRA (0,83 IU/ml) olivat positiiviset. Alkutilanteessa lapsi oli oireeton, mutta seurannan aikana hänelle kehittyi yskää. Keuhkokuvassa ja CT:ssä löydöksenä oli adenopatiaa, tiivistymää ja kalkkeutumia. Yskös- ja mahahuuhtelunäytteistä otetut tuberkuloosiviljelyt jäivät negatiivisiksi, nukleiinihappo-osoitus oli negatiivinen. Lapsi sai neloislääkityksen (INH, RMP, PZA, etambutoli) 2 kk, jonka jälkeen jatkettiin isoniatsidilla ja rifampisiinilla ad 6 kk. Potilas oli seurannassa 20 kk ajan, poliklinikkakäyntejä kertyi 10 kpl. Lapsi oli saanut tartuntansa todennäköisesti ulkomailta.

2. Potilas

Puolivuoti kalmetoimaton poika oli ollut syksyn 2007 aikana useamman kerran hoidossa lastenosastolla pneumonian johdosta. Lapsella oli kuumetta ad 40°, ja hän oli itkuinen ja käsittelyarka. Tuberkuloosiepäily heräsi tammikuussa 2008, kun keuhkokuvassa ja CT:ssä nähtiin kalkkeutunut tuumorimainen muodostuma. Mantoux oli positiivinen (20 x 10 mm) ja IGRA epäonnistui (positiivinen kontrolli ei toiminut kunnolla). Yskös- ja mahanestenäytteistä värjäys oli negatiivinen. Viljely ja nukleiinihappo-osoitus olivat positiiviset. Bakteeri oli herkkä kaikille tutkituille antibiooteille. Hoitona oli kolmoislääkitys (INH, RMP, PZA) 2 kk ja isoniatsidi ja rifampisiini ad 7 kk. Lapsi oli seurannassa 24 kk ajan. Tartunnanlähde selvisi vasta tammikuussa 2009 (Pirkkalan epidemia). Tartunta oli todennäköisesti saatu porraskäytävässä satunnaiskontaktina.

3. Potilas

3-vuotias kalmetoitu poikalapsi tuli tutkimuksiin kaaduttuaan lelujen päälle vuonna 2009. Lapsi oli kärsinyt tämän jälkeen selkävaikeuksista. Kuvantamistutkimuksissa diagnosoitiin diskitti.

Biopsianäytteiden ja bakteeriviljelyiden jäädessä negatiivisiksi, epäiltiin myös tuberkuloosia, johon kuvantamislöydöksetkin sopivat. Lapsella ei ollut tiedossa tuberkuloosialtistusta.

Antibioottihoidolle lapsi ei vastannut. Uudessa biopsianäytteessä mykobakteeriosoitukset jäivät negatiivisiksi. IGRA jäi negatiiviseksi, mutta Mantoux-koe oli positiivinen (10x10 mm). Tämän vuoksi päädyttiin aloittamaan tuberkuloosilääkitys (INH+RMP+PZA) 7 kuukauden ajaksi.

Alkuvuodesta 2010 äiti kertoi pojan selän olleen vielä jäykkä infektion jäljiltä, ja poika kävi fysioterapeutilla 4 kertaa lihaskireyden vuoksi.

4. Potilas

2,5-vuotias kalmetoimaton tyttö altistui tuberkuloosille alkuvuodesta 2009. Lapsi oli matkustanut samassa autossa värjäyspositiivista keuhkotuberkuloosia sairastavan sukulaisen kanssa. Tyttö oli tutkimusten alkaessa oireeton, myöhemmin ilmaantui yskää, rasituksensiedon alenemaa ja rintapistosta. Sekä Mantoux (15 x 15 mm) että IGRA (11,01 IU/ml) olivat positiivisia.

Keuhkokuvassa oli atelektasia ja adenopatiaa. Mahanesteen värjäys jäi negatiiviseksi, mutta mahahuuhtelunäytteessä kasvoi M. tuberculosis. Potilasta hoidettiin 6 kk ajan kolmoislääkityksellä (INH+RMP+PZA). Lapsi kävi seurantakäynneillä 19 kk ajan. Keuhkokuvamuutokset eivät olleet täysin siistittyneet kontrollien päättyessä.

5. Potilas

Seitsemän kuukauden ikäinen kalmetoimaton poika kävi loppuvuodesta 2009 kolme kertaa lasten päivystyspoliklinikalla tutkimuksissa hengitystieinfektio-oireiden (yskää, nuhaa, kuumeilu ad 2 viikkoa) johdosta. Tammikuussa 2010 lapsi otettiin osastolle pneumonian hoitoon, koska, keuhkokuvassa nähtiin tiivistymää ja atelektasia, ja koska kuumeilu oli jatkunut amoksisilliinikuurista huolimatta. Osastolla kuumeilu jatkui ad 39,8°. Osastolla lapsi alkoi saada

kouristuskohtauksia. Myöhemmin keuhkokuvassa lausuttiin olevan pienigranulaista parenkymimuutosta, mikä herätti tuberkuloosiepäilyn. Mantoux-tulos oli 0 mm. IGRA epäonnistui toistamiseen; näyte antoi heikon vasteen positiiviselle kontrollille merkinä immuunijärjestelmän ylikuormituksesta. Lapsen mahanesteen ja ysköksen värjäys jäi negatiiviseksi, mutta viljely oli positiivinen mahanesteestä, ysköksestä ja likvorista. Bakteeri oli herkkä kaikille testatuille antibiooteille. Neurologisten oireiden vuoksi otetussa aivojen CT-kuvassa nähtiin ensin epäspesifiä muutosta, myöhemmin enkefaliittista ja iskeemistä muutosta, varjoainetehosteisesti myös fokaalinen muutos. Aivojen magneettikuvassa löydöksenä oli tuberkuloosiin liittyvä vaskuliitti, meningeaalista tehostumista (ei ensisijaisesti tuberkuloottiseksi sopiva) sekä pistemäisiä tuberkuloosiin sopivia pesäkkeitä. Lapsi oli tehohoidossa ja sai neloslääkitystä (isoniatsidi, rifampisiini, pyratsiiniamidi, etambutoli) noin viikon ajan ennen menehtymistään. Lapsen isältä löydettiin tutkimuksissa värjäyspositiivinen keuhkotuberkuloosi.

3.2 ATYYPPISTEN MYKOBAKTEERIEEN AIHEUTTAMAT INFEKTIOT

Atyyppisten mykobakteerien aiheuttamia infektioita diagnosoitiin PSHP:n alueella vv. 2006- 2011 seitsemällä lapsella (Taulukko 5). Vuonna 2007 ja 2008 diagnosoitiin molempina vuosina yksi tapaus, v. 2009 kolme ja v. 2010 kaksi tapaus. Yksi lapsi oli kalmetoitettu, yhden kalmetointitilasta ei ollut merkintää ja viittä lasta ei oltu kalmetoitettu. Lasten keski-ikä oli 1,73 (vaihteluväli 1,2-2,5) vuotta. Yhtä lasta lukuun ottamatta kaikki potilaat hoidettiin lopulta kirurgisesti.

Taulukko 5. Atyyppisten mykobakteerien aiheuttamat infektiot Pirkanmaan sairaanhoitopiirinn alueella vv. 2006-2011.						
No	Ikä (v)	Kliininen diagnoosi	Hoito	Hoidon kesto	Mantoux (mm)	Diagnoosi
1	1,6	parotiitti → lymfadeniitti/abskessi	kefaleksiini, keftriaksoni, kefuroksiimi, klaritromysiini+etambutoli+ rifambutiini avaus ja extirpatio	yhdistelmä ad 4 kk	3 mm	<i>M. avium- intracellulare</i> - lymfadeniitti
2	1,9	lymfadeniitti	ei lääkitystä extirpatio	0 kk	negatiivinen	<i>M. avium- intracellulare</i> - lymfadeniitti
3	1,3	keuhkokuvamuutokset	isoniatsidi+rifampisiini+ pyratsiiniamidi	3 kk	toistetusti negatiivinen	<i>M. gordonnae</i>
4	1,7	lymfadeniitti	kefaleksiini, kefuroksiini extirpatio	2 vk	15 mm	<i>M. avium- intracellulare</i> - lymfadeniitti
5	1,2	patti rintakehällä	isoniatsidi+rifampisiini+ pyratsiiniamidi extirpatio	ad 11 kk		<i>M. bovis</i> rokote- komplikaatio
6	2,5	lymfadeniitti	klindamysiini, kefaleksiini, klaritromysiini extirpatio	2 vk		imusolmukkeesta mb avium
7	1,9	lymfadeniitti	trimetopriimi+sulfa, orikonatsoli extirpatio	2 vk	negatiivinen	PAD:issa aluksi aspergillus, myöhemmin <i>M. lentiflavum</i>

4 POHDINTA

Tutkimuksessamme oli mukana 176 lasta, jotka tulivat tutkimuksiin vv. 2006- 2011 tuberkuloosille altistumisen vuoksi, keskimäärin 35 lasta/vuosi. Aiemmassa, vv. 1987-2006 tehdyssä, tutkimuksessa (Luukkainen ja Mustonen 2009) altistuneita oli 167, keskimäärin 17 lasta/vuosi. Tuberkuloosialtistuksen vuoksi tutkimuksiin tuli vv. 2006-2011 noin kaksinkertainen määrä lapsia verrattuna aiempaan tutkimukseen. Altistuneiden lasten suurentunut lukumäärä voi kertoa indeksipotilaan tuberkuloositaudin diagnoosin viivästymisestä, jolloin epidemian riski ja altistuneiden määrä kasvaa. Altistumisten lisääntyminen voi viitata myös siihen, että tuberkuloositartunnan käynnistämä kontaktiselvitysketju toimii tehokkaammin kuin aiemmin. Osa lapsista tuli tutkimuksiin suoraan lastentautien poliklinikalle sairaalan sisäisellä läheteellä. Aikaviive altistumishetkestä lähteen kirjoittamiseen oli kolmen kuukauden luokkaa. Osassa tapauksia tuberkuloosialtistuksen huomattiin tapahtuneen vasta, kun indeksipotilaalle tehtiin ruumiinavaus, jolloin viiveeksi tuli pisimmillään lähes 1 vuosi. Myös epidemiatapauksissa, erityisesti katolisen kirkon joukkoaltistuksessa, aika altistuksen hetkestä indeksipotilaan diagnoosin saamiseen kului useampi kuukausi, koska indeksipotilaan diagnoosi viivästyi. Vuosien 1987-2006 tutkimuksen potilasaineistoon verrattuna viive altistumisesta diagnoosiin piteni jonkin verran (värjäyspositiivinen $10,7 \pm 10,9$ vs. $11,27 \pm 6,36$ viikkoa ja värjäysnegatiivinen $11,7 \pm 4,9$ vs. $17,38 \pm 40,50$). Aineistossamme korkean tuberkuloosiriskin maasta oli kotoisin 24 (13,6 %) lasta. Ulkomaista alkuperää olevien lasten osuus on noussut, sillä edellisen tutkimuksen aineiston lapsista noin 97 % oli syntyperältään suomalaisia. Osa altistumistapausten lukumäärän kasvusta voi johtua myös ulkomaalaistaustaisten henkilöiden osuuden lisääntymisestä väestössä.

Huomattavan suuri osa (42,9 %) tutkimuksemme lapsista oli ollut osallisena joukkoaltistuksessa. Suurin joukkoaltistus tapahtui useana peräkkäisenä sunnuntaina katolisen kirkon jumalanpalveluksessa vuonna 2010, minkä seurauksena 45 lasta tutkittiin altistumisen vuoksi. Heistä kuusi lasta sai INH-profylaksian. Kliinisessä työssä joukkoaltistustapaukset tuntuvat yleistyneen; tällaisten potilaiden suuri osuus aineistostamme tukee tätä tuntemusta. Epidemiat kuvaavatkin hyvin nykyajan uusia haasteita. Tuberkuloosin harvinaistuessa indeksipotilaan diagnoosi voi viivästyä, minkä vuoksi tuberkuloosipotilas ehtii altistamaan useampia. Kun vv. 1987-2006 yli puolessa tapauksia indeksipotilas oli isovanhempi, meidän tutkimuksessamme yleisin indeksipotilas oli potilaalle ennestään tuntematon henkilö, esimerkiksi joukkoaltistuksen

aiheuttanut potilas. Valitettavasti vv. 1987-2006 tutkimuksessa ei eritelty, oliko aineiston joukossa epidemiassa altistuneita lapsia.

LTBI-diagnoosin sai 12 lasta (6,8 %). Toisin kuin aiemmassa tutkimuksessa, jolloin lähes puolet LTBI-potilaista oli altistunut värjäysnegatiiviselle tuberkuloosille, meidän potilaistamme kaikki latentin infektion saaneet olivat altistuneet värjäyspositiiviselle taudille. Kuusi lasta altistui tuberkuloosille Tampereen katolisessa kirkossa vuonna 2010. Latentin infektion saaneista lapsista 4 (33 %) oli kotoisin suuren tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maasta, mikä on suurempi osuus kuin altistuneiden joukossa yleensä. Kymmenen oli kalmetoitu, ja kahden lapsen kalmetoinnista ei ollut tietoa. Latentin infektion saaneet lapset olivat keskimäärin samanikäisiä muiden altistuneiden kanssa. Vuosien 1987-2006 aineistossa altistunut lapsi kehitti LTBI:n todennäköisemmin, sillä tuolloin 28,7 % altistuneista lapsista sai LTBI-diagnoosin. Toisaalta siis altistuneiden määrä on lisääntynyt, mutta latentin infektion saaneiden suhteellinen osuus vähentynyt. Tämä saattaa kertoa toisaalta epidemioiden tehokkaasta ja tunnollisesta selvittelystä että absoluuttisesta altistumistapausten lisääntymisestä.

Aineistomme lapsista tuberkuloosidiagnoosin sai 5 lasta, joista 4 oli syntyperältään suomalaisia ja yksi lähtöisin Keniasta. Tuberkuloosiin sairastuneista lapsista tapaukset 2 ja 5 olivat kliiniseltä kuvaltaan klassiselle keuhkotuberkuloosille tyypillisiä; molemmat kärsivät pitkittyneestä yskästä ja kuumeilusta. Molemmilla potilailla oli myös useampi kontakti terveydenhuoltoon ennen tuberkuloosiepäilyn heräämistä. Epäily heräsi tapauksen 2 kohdalla CT-tutkimuksen myötä, ja tapauksen 5 kohdalla keuhkokuvan jälkilausunnossa. Lapsi nro 2:lla Mantoux oli selvästi positiivinen, mutta IGRA epäonnistui positiivisen kontrollin ollessa toimimaton. Lapsille tyypillisesti tämän potilaan yskös- ja mahanestevärjäykset jäivät negatiivisiksi, mutta PCR oli positiivinen. Tapauksen 5 kohdalla tuberkuloosin diagnostiikka viivästyi, sillä vaikka keuhkokuvassa oli miliaarituberkuloosiinkin viittaavat löydökset ja alkuaireetkin sopivat tuberkuloosiin, Mantoux-tulos oli 0 mm, ja Igra jäi immuunijärjestelmän septisen aktivaation vuoksi epäspesifiksi positiivisen kontrollin antaessa heikon vasteen.

Vuonna 2012 positiivisen Mantoux'n raja-arvoksi vaihdettiin >15 mm, aikaisemman 10 mm sijaan (Sosiaali- ja terveysministeriö 2013). Vaihdon taustalla oli yhdenmukaistaminen kansainvälisiä käytäntöjä vastaavaksi. Nykyään vasta yli 15 mm reaktio katsotaan kalmetoidulla lapsella positiiviseksi, verrattuna aiempaan 10 mm rajaan. Erityisesti latentin tuberkuloosin diagnoosi on lapsilla hankala. Latentin tuberkuloosin diagnosoiminen on kuitenkin etenkin lapsilla hyvin tärkeää, sillä heillä on suurempi riski kehittää aktiivi tauti toisaalta nopeasti, ja toisaalta lapsipotilaalla on monta elinvuotta aikaa kehittää oireinen tauti myöhemmin aikuisiässä. Aineistomme altistuneista lapsista vain kahdella Mantoux-tulos oli 15 mm tai suurempi. Heistä molemmat oli rokotettu, ja molemmat saivat INH-lääkityksen latentin tuberkuloosin hoitoon. INH-profylaksian saaneista lapsista neljä olisi uuden tulokinnan mukaan jäänyt ilman profylaksialääkitystä. Heistä kolmella Igra oli negatiivinen, joten on mahdollista, ettei lapsilla ollutkaan LTBI:tä. Tuberkuloositaudin diagnoosin saaneista lapsista kolmen (60 %) Mantoux-tulos oli 15 mm tai enemmän. Tapauksen nro 4 Mantoux oli 10 mm, mutta taudinkuva ei ollutkaan tyypillinen keuhkotuberkuloosi. Tapaus nro 5:n Mantoux jäi negatiiviseksi, mikä todennäköisesti johtui septisen tilan aiheuttamasta immuunijärjestelmän lamaantumisesta. Positiivisen Mantoux'n rajan noston myötä väärin positiivisten määrä vähenee, mutta vaarana on väärin negatiivisten määrän lisääntyminen. LTBI:n vuoksi hoidetuista lapsista neljällä (33 %) Igra-tulos oli ensin positiivinen, mutta toistettuna negatiivinen. Heillä myös Mantoux oli negatiivinen. Iältään nämä lapset olivat keskimäärin samanikäisiä kuin muut altistuneet tai LTBI:n saaneet.

Vuosina 1987-2006 PSHP:n lastenlinikalla diagnosoitiin vain kahdella lapsella atyyppisen mykobakteerin aiheuttama infektio (Luukkainen ja Mustonen 2009). Meidän tutkimuksessamme näitä tapauksia oli jo seitsemän. Tässä aineistossa atyyppisten mykobakteerien aiheuttamien infektioiden määrä vuodessa on noin kymmenkertaistunut. Ruotsissa atyyppisten mykobakteerien aiheuttamien infektioiden ilmaantuvuus alle 5-vuotiailla lapsilla oli vuosina 1969-1974 0,06/100 000 lasta vuodessa, kun se koko väestön kalmetoinnin lopettamisen jälkeen oli korkeimmillaan vuosina 1981-1985, 5,7/100 000 lasta vuodessa.

Ruotsissa valtakunnallinen kalmetointi lopetettiin jo vuonna 1975. Aluksi oli havaittavissa tuberkuloosin ilmaantuvuuden nousua. Kun riskiryhmien tavoittamista tehostettiin, tilanne

korjaantui. (Romanus 2006) Verrattuna muihin Pohjoismaihin, Suomessa maahanmuuttajataustaisten osuus tuberkuloosin ilmaantuvuudesta ei ole ollut yhtä suuri (Salo 2006). Tämän osuuden on kuitenkin uskottu seuraavan muiden Pohjoismaiden kehitystä. Suomessa rokotusten lopettamisen on odotettu aiheuttavan atyyppisten mykobakteerien aiheuttamien infektioiden lisääntymistä (Tala-Heikkilä 2002). Tämä vaikuttaakin tuloksiemme valossa toteutuneen. Suomessa siirryttiin ainoastaan riskiryhmiin kohdistuvaan kalmetoimiseen vuonna 2006. Tutkimuksessamme tuberkuloosiin sairastuneista viidestä lapsesta vain yksi oli kalmetoitettu, kun taas vv. 1987-2006 tutkimuksessa 5 tuberkuloosiin sairastuneesta lapsesta 3 oli kalmetoitettu. Kalmetoitavaksi valikoituvien suuren riskin potilaiden löytäminen vaikuttaa onnistuneen hyvin. LTBI-diagnoosin saaneista lapsista 10 oli kalmetoitettu ja kahden lapsen kalmetoinnista ei ollut varmuutta.. Aineistossamme vain yhdellä lapsella todettiin rokotteen aiheuttama mykobakteeri-infektio. Aika näyttää, miten tuberkuloosin, oireisen ja latentin infektion, ilmaantuvuus lapsipotilailla kehittyy. Nyt näyttää siltä, ettei rokotusten lopettaminen ole suurissa määrin tilanteeseen vaikuttanut. Maailma kuitenkin muuttuu, ja tuberkuloosin aiheuttamaan tautitaakkaan vaikuttaa moni muukin muuttuva seikka kuin yleisen kalmetoinnin lopettaminen. Muiden Pohjoismaiden tulokset ovat kuitenkin rohkaisevia.

Vuosina 1995-2000 tuberkuloositartuntoja rekisteröitiin Suomessa 500-600 vuodessa. Sittemmin tautitapausten määrä vuodessa on laskenut noin 300:aan vuodessa. Vuonna 2009 on nähtävissä pieni piikki tapausten määrässä, 413 kappaletta. Vuonna 2013 tuberkuloosi diagnosoitiin Suomessa enää 245 potilaalla. (THL 2013) 0-20-vuotiailla lapsilla todettiin 15 tuberkuloositartuntaa (2 kpl 5-9-vuotiailla ja 13 kpl 15-20-vuotiailla). Tämä on parannus esimerkiksi vuoteen 2009, jolloin samanikäisillä todettiin 36 tartuntaa. Kehitys näyttäisi siis kulkevan oikeaan suuntaan. Tuberkuloosin harvinaistuessa tautitaakka keskittyy entistä enemmän riskiryhmiin. Sekä terveydenhuollon ammattilaiset että koko väestö kohtaa tautia yhä harvemmin, eikä tuberkuloosin mahdollisuutta muisteta ja tautia tunnisteta. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2013) Viiveiden kasvaessa pienet epidemiat yleistyvät, kuten tutkimuksessammekin havaittiin. Varsinkin Pirkkalan epidemian tapauksessa tartunnanlähteellä oli tuberkuloosille tyypillisiä oireita, hänellä oli useita kontakteja terveydenhuollon kanssa, ja silti diagnoosiin pääsemisessä kesti puolitoista vuotta. (Valve ym. 2011).

Myös maailmalla tuberkuloosin ilmaantuvuus vähenee, ja sen hoitoa tuodaan yhä useamman potilaan ulottuville. Uusia maailmanlaajuisia haasteita tuovat ihmisten lisääntynyt liikkuvuus ja resistentit tuberkuloosikannat. Lääkeresistentti tuberkuloosi onkin kasvava ongelma monissa maissa, joista suuri osa maahanmuuttajistamme on kotoisin, mutta myöskin lähempänä Suomea, Venäjällä ja Baltian maissa. Aineistomme lapsista kenelläkään ei todettu moniresistenttiä tuberkuloosikantaa. Pitkällä tähtäimellä tuberkuloositorjunnan tavoitteena on edelleen taudin eliminaatio. Tähän pyritään mahdollisimman varhaisella taudin toteamisella, tehokkaalla hoidolla, uusien tartuntojen ehkäisyllä, sairastumisriskin vähentämisellä sekä parantamalla terveydenhuollon ammattilaisten tietoja ja taitoja koskien tuberkuloositautia. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2013) Suomen tuberkuloosiohjelman merkittävimpiä uudistuksia ovat perusterveydenhuollon ja työterveyshuollon roolin vahvistaminen taudin torjunnassa. Vaikkakin kokonaisvastuu tuberkuloosinhoidosta on erikoissairaanhoidolla, perusterveydenhuolto on ratkaisevassa osassa sekä ketjun alku- että loppupäässä; perusterveydenhuollossa työskentelevien ammattilaisten tehtävä on tunnistaa tauti varhaisessa vaiheessa sekä huolehtia lääkkeenotosta tarvittaessa valvotusti.

5 LÄHTEET

Bland RM, Corrigan DL, Chapman JP ja Paton JY. Tuberculosis in children at the Royal Hospital for Sick Children, Glasgow. January 1995-April 1998. Health Bull (Edinb) 2000;58:102-11.

Brantsaeter AB, Romanus V, Andersen PH ja Heldal E. Evidence of protective effect of BCG vaccination in persons at low risk of tuberculosis in Nordic countries. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:440-5.

Brantsaeter AB, Romanus V, Andersen PH ja Heldal E. Evidence of protective effect of BCG vaccination in persons at low risk of tuberculosis in Nordic countries. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:440-5.

Hedman K. Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet. Kirja 1, Mikrobiologia. Helsinki: Duodecim 2010.

Katila M, Ruokonen E, Eskola J ja Lamberg MA. Atyyppisten mykobakteerien aiheuttama tautikirjo. Duodecim 2004;120:2240-6.

Khan EA ja Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. Emerg Infect Dis 1995;1:115-23.

Kinnula V, Brander PE, Tukiainen P ja Anttila S. Keuhkosairaudet. 3. uud. p. painos. Helsinki: Duodecim 2005.

Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, ym. Usefulness of the QuantiFERON TB-2G test for the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis. Intern Med [verkkolehti] 2008;47:237-43 [siteerattu 20080215].

Koulu M, Mervaala E, Tuomisto J ja Airas L. Farmakologia ja toksikologia. 8. uud. p. painos. Kuopio: Medicina 2012.

Koulu M, Mervaala E, Tuomisto J ja Airas L. Farmakologia ja toksikologia. 8. uud. p. painos. Kuopio: Medicina 2012.

Liippo K. Tuberkuloosi. Duodecim 2010;126:65-73.

Luukkainen M ja Mustonen M. Tuberuloosille altistuneet ja tuberuloosiin sairastuneet lapset Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä vuosina 1987-20062009.

Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A ja Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis [verkkolehti] 2011;15:1018-32:Aug.

Marais BJ. Childhood tuberculosis: epidemiology and natural history of disease. Indian J Pediatr [verkkolehti] 2011;78:321-7:Mar [siteerattu 20110302].

Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, ym. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:59-64.

Pai M, Zwerling A ja Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med [verkkolehti] 2008;149:177-84:Aug 5 [siteerattu 20080805].

Rajalahti I, Hellberg H, Katila M, ym. Tuberkuloositartunnalle altistumisen aiheuttamat toimet : asiantuntijaryhmän suositus. Suomen lääkäri - Finlands läkartidning 2003;58:2529-34.

Robbins SL, Cotran RS ja Kumar V. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8. ed. painos. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier cop. 2010.

Romanus V. Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis. Euro Surveill [verkkolehti] 2006;11:14-7.

Romanus V, Hallander HO, Wahlen P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PH ja Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis* 1995;76:300-10.

Ruuskanen O, Peltola H ja Vesikari T. Lasten infektiosairaudet. 3. p. . painos. Tampere 2007.

Ruutu P, Vasankari T, Rajalahti I, ym. Suositus tuberkuloosin kontaktiselvityksen toteuttamiseksi, Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen suosituksia 2011.

Salo EP. BCG in Finland: changing from a universal to a selected programme. *Euro Surveill [verkkolehti]* 2006;11:18-20.

Shingadia D. The diagnosis of tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J [verkkolehti]* 2012;31:302-5:Mar.

Sosiaali- ja terveysministeriö. Tuberkuloosiohjelma 2013, Tuberkuloosin ehkäisyn, hoidon ja seurannan suositukset 2013.

Tala-Heikkilä M. Tuberkuloosi Suomessa. *Duodecim* 2003;119:1621-8.

Tala-Heikkilä M. [Is the BCG--Bacillus Calmette-Guerin transferred to history?]. *Duodecim* 2002;118:89-90.

THL. Rokottajan käsikirja. http://www.thl.fi/fi_FI/web/rokottajankasikirja-fi/etusivu. painos 2014.

THL. Tartuntatautirekisteri 2013.

Tuuminen T, Repo H, Salo E, Hakala P, Eskola J ja Seppälä I. Tuberkuloosin uusiutuva laboratoriodiagnostiikka. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning* 2008;63:261-9.

Valve K, Rajalahti I, Helminen M, ym. Tuberkuloosiepidemian selvittäminen : esimerkkinä Pirkkalan epidemia. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning* 2011;66:253-60.

Villiger PM, Zellweger JP ja Moller B. Novel screening tools for latent tuberculosis: time to leave an old friend?. *Curr Opin Rheumatol [verkkolehti]* 2009;21:238-43:May.

World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012.